

PCT

世!
国

特許協力条約に基

WO 9604902A1

(51) 国際特許分類6

A61K 31/195, 47/16, 47/30, 47/10,
9/08, 9/06, 9/70

A1

(11) 国際公開番号

WO96/04902

(43) 国際公開日

1996年2月22日(22.02.96)

(21) 国際出願番号

(22) 国際出願日

PCT/JP95/01576
1995年8月8日(08.08.95)

(30) 優先権データ

特願平6/206139 1994年8月9日(09.08.94)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

株式会社 ツムラ(TSUMURA & CO.)(JP/JP)

〒103 東京都中央区日本橋三丁目4番10号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

関根隆志(SEKINE, Takashi)(JP/JP)

大坪英治(OHTSUBO, Eiji)(JP/JP)

太田真一(OTA, Shinichi)(JP/JP)

石川和幸(ISHIKAWA, Kazuyuki)(JP/JP)

〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586

株式会社 ツムラ内 Ibaraki, (JP)

(74) 代理人

弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo)

〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-22

神田SKビル6階 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: COMPOSITION OF EXTERNAL PREPARATION

(54) 発明の名称 外用剤組成物

(57) Abstract

A composition of external preparation, such as solution, cream, ointment or poultice, containing a water-soluble salt of diclofenac, such as diclofenac sodium, water, and a fatty acid dialkylolamide and/or a polyoxyethylene adduct thereof. The water-soluble diclofenac salt is well absorbable in the composition, highly soluble in the preparation, and stable.

(57) 要約

ジクロフェナクナトリウム等のジクロフェナクの水溶性塩、水並びに脂肪酸ジアルキロールアミド及び／又はそのポリオキシエチレン付加物を含有することを特徴とする、液剤、クリーム剤、軟膏剤、パップ剤膏体等の外用剤組成物が開示されている。

本発明の外用剤組成物は、ジクロフェナク水溶性塩の吸収性に優れ、製剤中において溶解性が高く、かつ安定である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GB	ガボン	MC	モナコ	SI	スロベニア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		スラヴィア共和国	TM	タジキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	ML	マリ	TR	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	US	米国
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NL	ネジエンル	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	オランダ	VN	ヴェトナム
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ						

明 細 書

外 用 剤 組 成 物

5 技術分野

本発明は、ジクロフェナクの水溶性塩を含有する外用剤組成物に関するものであり、詳しくは、基剤中にジクロフェナクの水溶性塩が溶解し、製剤の組成が安定で吸収性の高い医薬品製剤等として用いられる外用剤組成物に関する。

10

背景技術

ジクロフェナクの水溶性塩であるジクロフェナクナトリウム（ジクロフェナクナトリウムとも記載する）は、非ステロイド系抗炎症解熱鎮痛薬として現在最も繁用されている医薬品の1つであり、臨床では、経口剤および坐剤で使用されている。しかし、その薬効が強力であるため、血中濃度の急激な上昇による副作用としてのショックや、消化管潰瘍が心配される場合等その使用が制限される場合がある。

従来より、薬物を経皮的に投与し、副作用を回避しつつ薬効を持続させようとする試みが数多く行われてきた。例えば、特開昭62-103015号には、薬物を含む組成物に脂肪酸モノアルキロールアミドを吸収促進剤として混合すれば、薬物が皮膚や粘膜から効率的に吸収されることを記載している。

上記出願においては、薬物の例としてジクロフェナクナトリウムも開示されているが、ジクロフェナクナトリウム組成物に関する実施例は油性の坐剤のみであり、この坐剤組成物中では、ジクロフェ

ナクナトリウムは均一に分散しているものの、製剤中で完全に溶解したものではない。

また、特開昭63-91318号には、ジクロフェナクナトリウム及び1,3-ブチレングリコールを分散させた架橋含水ゲルを支持体上に展延してなるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤が記載され、さらに、特開平3-291222号には、乳化した脂肪層を全く含有しない透明ゲル状のジクロフェナクナトリウム含有局所用医薬組成物について記載されている。

しかし、これらの技術によってもジクロフェナクの水溶性塩の製剤中での溶解性および安定性の確保は困難であり、未だに吸収性に優れかつ安定な外用剤の開発は成功していないのが実情である。

上記の事情から、基剤中にジクロフェナクの水溶性塩が溶解し、製剤が安定でジクロフェナクまたはその塩が析出しない、吸収性の高いジクロフェナクの外用剤組成物の開発が望まれていた。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑み、製剤中でのジクロフェナクの水溶性塩の溶解性を確保し、安定性、経皮吸収性に優れた外用剤組成物を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、ジクロフェナクの水溶性塩を脂肪酸ジアルキロールアミド又はそのポリオキシエチレン付加物の水溶液に溶解すれば安定な製剤が得られ、前記目的を達成することを見出した。

また、この製剤の水溶液に製剤学上許容される添加剤を添加することで、ジクロフェナクの水溶性塩の製剤中での溶解性及び経皮吸収性をさらに高めることが可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ジクロフェナクの水溶性塩、水並びに脂肪酸ジアルキロールアミド及び／又はそのポリオキシエチレン付加物を含有することを特徴とする外用剤組成物である。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明の外用剤組成物の有効成分であるジクロフェナクの水溶性塩としては、ジクロフェナクのナトリウム塩、カリウム塩、ピロリジン塩、ピベリジン塩、N-ヒドロキシエチルピロリジン塩、N-ヒドロキシエチルピベリジン塩、トリエタノールアミン塩、ジエタ
10 ノールアミン塩、エチレンジアミン塩、ジエチルアンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明の外用剤組成物の必須成分である脂肪酸ジアルキロールアミドは、脂肪酸とジアルキロールアミンを縮合させて得られる化合物であり、その脂肪酸部分としては、ヤシ油脂肪酸、パーム
15 核油脂肪酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、リノール酸、イソステアリン酸、カブリン酸及びカプリル酸等が挙げられ、縮合させるジアルキロールアミンとしては、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等のジ低級
20 アルカノールアミンが挙げられる。これらの脂肪酸ジアルキロールアミドは、単独または組み合わせて使用することができる。また、脂肪酸ジアルキロールアミドのポリオキシエチレン付加物は、上記脂肪酸ジアルキロールアミドの水酸基にエチレンオキサイドを付加させたものであり、その付加モル数は1～10である。

好ましい脂肪酸ジアルキロールアミドとしては、ヤシ油脂肪酸ジ
25 エタノールアミド、パーム核油脂肪酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、オレ

4

イン酸ジエタノールアミド、リノール酸ジエタノールアミド及びイ
ソステアリン酸ジエタノールアミドが挙げられ、脂肪酸ジアルキロ
ールアミドのエチレンオキサイド付加物としては、これら化合物の
エチレノキサイド付加物が好ましい。このうち、特に好ましいも
5 のとしては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタ
ノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミドが挙げられる。

本発明の外用剤組成物は、ジクロフェナクの水溶性塩、水及び前
記した成分を常法に従って混合、製剤化することにより調製するこ
とができる。

10 本発明の外用剤組成物の調製の一例としては、精製水に脂肪酸ジ
アルキロールアミド及びジクロフェナクの水溶性塩を加えて溶解し
て、ジクロフェナク水溶性塩の水溶液を調製し、必要に応じて他の
添加剤を加え、所望の製剤とする方法が挙げられる。

本発明の外用剤組成物に配合されるジクロフェナク水溶性塩の配
15 合量は、目的に応じて所期の効果が得られる量を配合すれば良いが、
通常0.05～5重量%程度が配合される。ジクロフェナク水溶性
塩の配合量が、0.05重量%よりも少なくなると、十分な薬理効
果を期待できず、5重量%よりも多くなると、吸収限界を超えるた
め吸収率は低下してしまう。

20 また、脂肪酸ジアルキロールアミド又はそのエチレンオキサイド
付加物の配合量は、その合計が、本発明の外用剤組成物の重量に対
し、0.01～10重量%程度となるように配合することが好まし
く、0.1～5重量%の範囲内で配合することが特に好ましい。脂
肪酸ジアルキロールアミドの配合量が、0.01重量%よりも少な
25 くなると、ジクロフェナクまたはその塩の溶解度が低下し、10重
量%よりも多くなると刺激性の問題が生じる。

一方、本発明の外用剤組成物のpHは、pH 7～9であることが好ましく、pH 7.5～8.5であることが特に好ましい。pH 7より低くなると、ジクロフェナクナトリウム等のジクロフェナク水溶性塩がジクロフェナクとなり、外用剤組成物中に晶出してしまうという問題が生じ、pH 9よりも高くなると、ジクロフェナクの水溶性塩が不安定になるという問題が生じてしまう。

組成物のpHの調整は、脂肪酸ジアルキロールアミドの添加量を増減すればよいが、後記のpH調整剤を添加することにより、調整することもできる。

10 本発明の外用剤組成物は、外用剤の剤型として通常用いられる剤型とすることができ、特に限定されないが、種々の液剤、軟膏剤、クリーム剤やバップ剤膏体等として有利に用いられる。

そして、本発明の外用剤組成物においては、剤型に応じて、従来より通常用いられている種々の添加剤を使用することができる。

15 これら添加剤としては、次のものが挙げられる。

親水性高分子：

本発明外用剤組成物の基剤となり、また、液剤クリーム剤では肌への粘着性を高める。この親水性高分子の例としては、カルボキシメチルセルロース又はその塩類、ポリアクリル酸またはその塩類、
20 カルボキシビニルポリマー又はその塩類、アルギン酸又はその塩類、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キトサン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、N-ビニルアセト
25 アミドポリマー、ポリビニルメタクリレート、ポリエチレングリコール、フルロニック、ゼラチン、メチルビニルエーテル無水マレイ

ン酸共重合体、可溶性デンプン、プルラン、アクリル酸メチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体等が挙げられる。

多価アルコール：

本発明の外用剤組成物の溶解性や保湿性を高める。この多価アルコールの例としては、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

基剤添加物：

前記親水性高分子の他、外用剤の基剤中に添加される物質である。例えばバップ剤では、カオリン、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、タルク、ベントナイト、炭酸カルシウム、酸化チタン、アルミニウムグリシネート、酸化亜鉛等が；また、軟膏剤では、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリン酸、白色ワセリン、親水軟膏、吸水軟膏、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化亜鉛等が；更に、液剤では、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、無水ケイ酸、酸化チタン等がそれぞれ挙げられる。

安定化剤：

安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、オキシベンゾン、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

pH調節剤：

pH調節剤としては、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、塩酸、リン酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、水酸化ナトリウム、アンモニア、尿素、エチレンジアミン、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられる。

吸収促進剤：

吸収促進剤としては、エタノール、イソプロピルアルコール、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、カプリン酸プロピレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、スクワラン等が挙げられる。

乳化剤：

乳化剤としては、レシチン、レシチン誘導体、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、フルロニック等が挙げられる。

防腐剤：

防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等のパラベン類、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール等が挙げられる。

本発明の外用剤組成物において、特に好ましい使用形態は、当該組成物をバップ剤膏体として布や不織布等の支持基体上に展延して

得るバップ剤である。

バップ剤膏体として用いる場合には、前記多価アルコールを本発明の外用剤組成物の重量に対し、0.01～80重量％程度となるように配合することが好ましく、0.1～50重量％の範囲内で配合することが特に好ましい。多価アルコールの配合量が0.01重量％よりも低くなると、保湿効果が低下し、80重量％よりも高くなると刺激が強くなる。剤型が液剤である場合も同程度の多価アルコールを配合することが好ましい。

また、本発明の外用剤組成物をバップ剤膏体として用いる場合、前記親水性高分子を本発明の外用剤組成物の重量に対し、0.01～50重量％程度となるように配合することが好ましく、0.1～30重量％の範囲内で配合することが特に好ましい。親水性高分子の配合量が、0.01重量％よりも低くなると、半固形製剤とすることが非常に困難になり、50重量％よりも高くなると、粘度が高くなり、吸収性が低くなる。

かくして得られる本発明の外用剤組成物は、後記するようにジクロフェナクの水溶性塩を製剤中に安定に溶解し、しかもその経皮吸収性も優れているので、外用の消炎・鎮痛剤や、日焼け止め化粧品等として有利に使用できるものである。

次に本発明の実施例および比較例を示して本発明を詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

実施例 1

ローション剤

(組成)

ジクロフェナクナトリウム

(重量％)

2.0

9

	ラウリン酸ジエタノールアミド	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.5
	ブルロニック F-68	1.0
	プロピレングリコール	2.0
5	イソステアリルアルコール	5.0
	オキシベンゾン	0.5
	メチルパラベン	0.15
	プロピルパラベン	0.05
	<u>精製水</u>	<u>86.8</u>
10	合計	100.0

(製法)

精製水にジクロフェナクナトリウム及びラウリン酸ジエタノールアミドを加え均一な溶解液を調製する。これに他の添加剤を加えてホモミキサーで乳化し、一次乳化液とする。更にこの一次乳化液を
 15 マントンゴーリンホモジナイザーで300 kg/cm²で5回処理し、乳濁性ローション剤を得た。

実施例 2

軟膏剤

20	(組成)	(重量%)
	ジクロフェナクナトリウム	2.0
	ラウリン酸ジエタノールアミド	1.0
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	1.0
	ポリソルベート60	3.0
25	セタノール	4.0
	ステアリルアルコール	5.0

10

	オクチルドデカノール	5.0
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	6.0
	ソルビトール	10.0
	ブチルヒドロキシアニソール	0.01
5	メチルバラベン	0.1
	プロピルバラベン	0.1
	<u>精製水</u>	<u>62.79</u>
	合 計	100.0

(製 法)

- 10 精製水にジクロフェナクナトリウム、ラウリン酸ジエタノール、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドを加えて溶かし、更にポリソルベート60、ソルビトール、メチルバラベンを加え約75℃に加熱して溶解し水相とする。別に油相としてセタノール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ブチルヒドロキシアニソール、プロピルバラベンを約75℃で加熱融解しておく。

上記水相と油相を真空乳化機を用いて乳化し、脱気、冷却して均一な乳濁性軟膏剤を得た。

20 実施例 3

バ ッ プ 剤

(組 成)

(重 量 %)

	ジクロフェナクナトリウム	2.0
	ポリアクリル酸ナトリウム	4.0
25	カルメロースナトリウム	2.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0

1 1

	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2.0
	オレイルアルコール	1.0
	1,3-ブチレングリコール	10.0
	70%ソルビトール液	30.0
5	アルミニウムグリシネート	0.2
	酒石酸	0.3
	精製水	46.5
	合 計	100.0

(製 法)

- 10 精製水にジクロフェナクナトリウム、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを加え均一な溶解液とする。これに残りの添加剤を加え攪拌し均一なゲルを得る。これを不織布の上に均一な厚さになるように展延し、バップ剤を得た。

15

実 施 例 4

ローション剤

(組 成)

(重 量 %)

	ジクロフェナクナトリウム	3.0
20	ラウリン酸ジエタノールアミド	2.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.5
	ブルロニック F-68	1.0
	プロピレングリコール	2.0
	ラウリルアルコール	5.0
25	オキシベンゾン	0.5
	メチルパラベン	0.15

12

プロピルパラベン	0.05
精製水	85.8
合計	100.0

5 (製法)

精製水にジクロフェナクナトリウム及びラウリン酸ジェタノールアミドを加え均一な溶解液を調製する。これに他の添加剤を加えてホモミキサーで乳化し、一次乳化液とする。更にこの一次乳化液をマントンゴーリンホモジナイザーで300 kg/cm²で5回処理し、乳濁性ローション剤を得た。

実施例 5

軟膏剤

(組成)

(重量%)

15	ジクロフェナクナトリウム	3.00
	ラウリン酸ジェタノールアミド	1.00
	ヤシ油脂肪酸ジェタノールアミド	1.00
	ポリソルベート60	3.00
	セタノール	4.00
20	ステアリルアルコール	5.00
	オクチルドデカノール	5.00
	スクワラン	6.00
	ソルビトール	10.00
	ブチルヒドロキシアニソール	0.01
25	メチルパラベン	0.10
	プロピルパラベン	0.10

13

精製水	61.79
合計	100.0

(製法)

- 精製水にジクロフェナクナトリウム、ラウリン酸ジエタノール、
- 5 ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドを加えて溶かし、更にポリソルベート60、ソルビトール、メチルバラベンを加え約75℃に加熱して溶解し水相とする。別に油相としてセタノール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ブチルヒドロキシアニソール、プロピルバラベンを約75℃で加熱融
- 10 解しておく。

上記水相と油相を真空乳化機を用いて乳化し、脱気、冷却して均一な乳濁性軟膏剤を得た。

実施例6

15 軟膏剤

(組成)

(重量%)

	ジクロフェナクナトリウム	3.00
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	4.00
	グリセリン	5.00
20	イソプロピルアルコール	30.00
	ヒドロキシエチルセルロース	2.00
	メチルセルロース	2.00
	オレイルアルコール	1.00
	オキシベンゾン	0.50
25	メチルバラベン	0.15
	プロピルバラベン	0.50

14

精製水	51.85
合計	100.00

(製法)

5 精製水にヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドおよびジクロフェナク
ナトリウムを加え、均一な溶解液を調製する。これにイソプロピル
アルコール、グリセリン、オキシベンゾン、メチルパラベン、プロ
ピルパラベンを加えて攪拌し、更にヒドロキシエチルセルロースお
よびメチルセルロースを加え十分攪拌し、均一なゲル軟膏を得た。

10

実施例 7

バップ剤

(組成)

(重量%)

ジクロフェナクナトリウム	1.00
15 ポリアクリル酸ナトリウム	4.00
カルメロースナトリウム	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.00
ラウリン酸ジエタノールアミド	2.00
ラウリルアルコール	1.00
20 プロピレングリコール	10.00
70%ソルビトール液	30.00
水酸化アルミニウム	0.20
酒石酸	0.30
25 精製水	47.5
合計	100.00

(製 法)

精製水にジクロフェナクナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミドを加え均一な溶解液とする。これに70%ソルビトール液およびラウリルアルコールを加え均一な溶液となるように攪拌する。更に残りの添加剤をプロピレングリコール中に分散させ、先に調製した溶液に加え攪拌し、均一なゲルを得る。これを不織布の上に均一な厚さになるように展延し、バップ剤を得た。

実施例 8

10 バ ッ プ 剤

(組 成)

(重 量 %)

	ジクロフェナクナトリウム	2.0
	軽質無水ケイ酸	2.0
	ポリアクリル酸ナトリウム	4.0
15	カルメロースナトリウム	2.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2.0
	オレイルアルコール	1.0
	1,3-ブチレングリコール	10.0
20	70%ソルビトール液	30.0
	アルミニウムグリシネート	0.2
	酒石酸	0.3
	精製水	44.5
	合 計	100.0

25 (製 法)

精製水にジクロフェナクナトリウム、ヤシ油脂肪酸ジエタノール

16

アミド及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを加え均一な溶解液とする。これに残りの添加剤を加え攪拌し均一なゲルを得る。これを不織布の上に均一な厚さになるように展延し、バップ剤を得た。

5

比較例 1

ローション剤

ラウリン酸ジエタノールアミドを配合しないこと以外は、実施例 1 と同様にしてローション剤を調製した。

10

比較例 2

軟膏剤

ラウリン酸ジエタノールアミド及びヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドを配合しないこと以外は、実施例 2 と同様にして軟膏剤を調製した。

15

比較例 3

バップ剤

ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドを配合しないこと以外は、実施例 3 と同様にしてバップ剤を調製した。

20

実験例 1

組成物の安定性評価試験：

前記実施例および比較例で得た組成物を 4℃で 3 ヶ月間冷蔵保存し、結晶の析出状況からその安定性を評価した。その結果を表 1 に示す。

25

17

表 1

被 験 組 成 物				評 価 *
実 施 例	1	2	3	◎
実 施 例	4	5	6	◎
実 施 例	7	8		◎
実 施 例	9	10		◎
実 施 例	11	12		◎
実 施 例	13	14		◎
実 施 例	15	16		◎
実 施 例	17	18		◎
実 施 例	19	20		◎
実 施 例	21	22		◎
実 施 例	23	24		◎
実 施 例	25	26		◎
実 施 例	27	28		◎
実 施 例	29	30		◎
実 施 例	31	32		◎
実 施 例	33	34		◎
実 施 例	35	36		◎
実 施 例	37	38		◎
実 施 例	39	40		◎
実 施 例	41	42		◎
実 施 例	43	44		◎
実 施 例	45	46		◎
実 施 例	47	48		◎
実 施 例	49	50		◎
実 施 例	51	52		◎
実 施 例	53	54		◎
実 施 例	55	56		◎
実 施 例	57	58		◎
実 施 例	59	60		◎
実 施 例	61	62		◎
実 施 例	63	64		◎
実 施 例	65	66		◎
実 施 例	67	68		◎
実 施 例	69	70		◎
実 施 例	71	72		◎
実 施 例	73	74		◎
実 施 例	75	76		◎
実 施 例	77	78		◎
実 施 例	79	80		◎
実 施 例	81	82		◎
実 施 例	83	84		◎
実 施 例	85	86		◎
実 施 例	87	88		◎
実 施 例	89	90		◎
実 施 例	91	92		◎
実 施 例	93	94		◎
実 施 例	95	96		◎
実 施 例	97	98		◎
実 施 例	99	100		◎
実 施 例	101	102		◎
実 施 例	103	104		◎
実 施 例	105	106		◎
実 施 例	107	108		◎
実 施 例	109	110		◎
実 施 例	111	112		◎
実 施 例	113	114		◎
実 施 例	115	116		◎
実 施 例	117	118		◎
実 施 例	119	120		◎
実 施 例	121	122		◎
実 施 例	123	124		◎
実 施 例	125	126		◎
実 施 例	127	128		◎
実 施 例	129	130		◎
実 施 例	131	132		◎
実 施 例	133	134		◎
実 施 例	135	136		◎
実 施 例	137	138		◎
実 施 例	139	140		◎
実 施 例	141	142		◎
実 施 例	143	144		◎
実 施 例	145	146		◎
実 施 例	147	148		◎
実 施 例	149	150		◎
実 施 例	151	152		◎
実 施 例	153	154		◎
実 施 例	155	156		◎
実 施 例	157	158		◎
実 施 例	159	160		◎
実 施 例	161	162		◎
実 施 例	163	164		◎
実 施 例	165	166		◎
実 施 例	167	168		◎
実 施 例	169	170		◎
実 施 例	171	172		◎
実 施 例	173	174		◎
実 施 例	175	176		◎
実 施 例	177	178		◎
実 施 例	179	180		◎
実 施 例	181	182		◎
実 施 例	183	184		◎
実 施 例	185	186		◎
実 施 例	187	188		◎
実 施 例	189	190		◎
実 施 例	191	192		◎
実 施 例	193	194		◎
実 施 例	195	196		◎
実 施 例	197	198		◎
実 施 例	199	200		◎
実 施 例	201	202		◎
実 施 例	203	204		◎
実 施 例	205	206		◎
実 施 例	207	208		◎
実 施 例	209	210		◎
実 施 例	211	212		◎
実 施 例	213	214		◎
実 施 例	215	216		◎
実 施 例	217	218		◎
実 施 例	219	220		◎
実 施 例	221	222		◎
実 施 例	223	224		◎
実 施 例	225	226		◎
実 施 例	227	228		◎
実 施 例	229	230		◎
実 施 例	231	232		◎
実 施 例	233	234		◎
実 施 例	235	236		◎
実 施 例	237	238		◎
実 施 例	239	240		◎
実 施 例	241	242		◎
実 施 例	243	244		◎
実 施 例	245	246		◎
実 施 例	247	248		◎
実 施 例	249	250		◎
実 施 例	251	252		◎
実 施 例	253	254		◎
実 施 例	255	256		◎
実 施 例	257	258		◎
実 施 例	259	260		◎
実 施 例	261	262		◎
実 施 例	263	264		◎
実 施 例	265	266		◎
実 施 例	267	268		◎
実 施 例	269	270		◎
実 施 例	271	272		◎
実 施 例	273	274		◎
実 施 例	275	276		◎
実 施 例	277	278		◎
実 施 例	279	280		◎
実 施 例	281	282		◎
実 施 例	283	284		◎
実 施 例	285	286		◎
実 施 例	287	288		◎
実 施 例	289	290		◎
実 施 例	291	292		◎
実 施 例	293	294		◎
実 施 例	295	296		◎
実 施 例	297	298		◎
実 施 例	299	300		◎
実 施 例	301	302		◎
実 施 例	303	304		◎
実 施 例	305	306		◎
実 施 例	307	308		◎
実 施 例	309	310		◎
実 施 例	311	312		◎
実 施 例	313	314		◎
実 施 例	315	316		◎
実 施 例	317	318		◎
実 施 例	319	320		◎
実 施 例	321	322		◎
実 施 例	323	324		◎
実 施 例	325	326		◎
実 施 例	327	328		◎
実 施 例	329	330		◎
実 施 例	331	332		◎
実 施 例	333	334		◎
実 施 例	335	336		◎
実 施 例	337	338		◎
実 施 例	339	340		◎
実 施 例	341	342		◎
実 施 例	343	344		◎
実 施 例	345	346		◎
実 施 例	347	348		◎
実 施 例	349	350		◎
実 施 例	351	352		◎
実 施 例	353	354		◎
実 施 例	355	356		◎
実 施 例	357	358		◎
実 施 例	359	360		◎
実 施 例	361	362		◎
実 施 例	363	364		◎
実 施 例	365	366		◎
実 施 例	367	368		◎
実 施 例	369	370		◎
実 施 例	371	372		◎
実 施 例	373	374		◎
実 施 例	375	376		◎
実 施 例	377	378		◎
実 施 例	379	380		◎
実 施 例	381	382		◎
実 施 例	383	384		◎
実 施 例	385	386		◎
実 施 例	387	388		◎
実 施 例	389	390		◎
実 施 例	391	392		◎
実 施 例	393	394		◎
実 施 例	395	396		◎
実 施 例	397	398		◎
実 施 例	399	400		◎
実 施 例	401	402		◎
実 施 例	403	404		◎
実 施 例	405	406		◎
実 施 例	407	408		◎
実 施 例	409	410		◎
実 施 例	411	412		◎
実 施 例	413	414		◎
実 施 例	415	416		◎
実 施 例	417	418		◎
実 施 例	419	420		◎
実 施 例	421	422		◎
実 施 例	423	424		◎
実 施 例	425	426		◎
実 施 例	427	428		◎
実 施 例	429	430		◎
実 施 例	431	432		◎
実 施 例	433	434		◎
実 施 例	435	436		◎
実 施 例	437	438		◎
実 施 例	439	440		◎
実 施 例	441	442		◎
実 施 例	443	444		◎
実 施 例	445	446		◎
実 施 例	447	448		◎
実 施 例	449	450		◎
実 施 例	451	452		◎
実 施 例	453	454		◎
実 施 例	455	456		◎
実 施 例	457	458		◎
実 施 例	459	460		◎
実 施 例	461	462		◎
実 施 例	463	464		◎
実 施 例	465	466		◎
実 施 例	467	468		◎
実 施 例	469	470		◎
実 施 例	471	472		◎
実 施 例	473	474		◎
実 施 例	475	476		◎
実 施 例	477	478		◎
実 施 例	479	480		◎
実 施 例	481	482		◎
実 施 例	483	484		◎
実 施 例	485	486		◎
実 施 例	487	488		◎
実 施 例	489	490		◎
実 施 例	491	492		◎
実 施 例	493	494		◎
実 施 例	495	496		◎
実 施 例	497	498		◎
実 施 例	499	500		◎
実 施 例	501	502		◎
実 施 例	503	504		◎
実 施 例	505	506		◎
実 施 例	507	508		◎
実 施 例	509	510		◎
実 施 例	511	512		◎
実 施 例	513	514		◎
実 施 例	515	516		◎
実 施 例	517	518		◎
実 施 例	519	520		◎
実 施 例	521	522		◎
実 施 例	523	524		◎
実 施 例	525	526		◎
実 施 例	527	528		◎
実 施 例	529	530		◎
実 施 例	531	532		◎
実 施 例	533	534		◎
実 施 例	535	536		◎
実 施 例	537	538		◎
実 施 例	539	540		◎
実 施 例	541	542		◎
実 施 例	543	544		◎
実 施 例	545	546		◎
実 施 例	547	548		◎
実 施 例	549	550		◎
実 施 例	551	552		◎
実 施 例	553	554		◎
実 施 例	555	556		◎
実 施 例	557	558		◎
実 施 例	559	560		◎
実 施 例	561	562		◎
実 施 例	563	564		◎
実 施 例	565	566		◎
実 施 例	567	568		◎
実 施 例	569	570		◎
実 施 例	571	572		◎
実 施 例	573	574		◎
実 施 例	575	576		◎
実 施 例	577	578		◎
実 施 例	579	580		◎
実 施 例	581	582		◎
実 施 例	583	584		◎
実 施 例	585			

18

過量により判定した。サンプルは、実施例3及び比較例3で調製したゲルを不織布に展延せずにゲルのまま約2gを使用した。

経時的なジクロフェナクナトリウムの累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を表2に示す。

5

表 2

	累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	2時間	4時間	7時間	10時間
実施例3の組成物	4.8	25.8	92	155.9
比較例3の組成物	0.2	3.1	8.3	20.4

10

(2) ラットの経皮吸収試験

6週齢のウイスター系雄性ラットの背部を実験前日にバリカンで剃毛する。このラットの背部皮膚5cm×4cmの範囲に比較例3
15 の処方で調製されたパップ剤をそれぞれ約3g投与し、不織布の上をテーピングテープで固定した。それぞれのラットから経時的に採血し、血中のジクロフェナクナトリウムの濃度をHPLCで測定した。

20 経時的なジクロフェナクナトリウムの血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 推移を表3に示す。

表 3

	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	2時間	4時間	8時間	12時間
実施例3の組成物	2.27	4.29	5.60	6.46
比較例3の組成物	0.10	0.43	0.47	0.39

25

この結果より、本発明の外用剤組成物は経皮透過性及び経皮吸収性の高い組成物であることが証明された。

産業上の利用可能性

- 5 本発明の外用剤組成物によれば、ジクロフェナク水溶性塩の吸収性に優れ、製剤中において溶解性が高く、かつ安定なジクロフェナク外用剤組成物を得ることができる。

10

15

20

25

20

請求の範囲

1. ジクロフェナクの水溶性塩、水並びに脂肪酸ジアルキロール
アミド及び／又はそのポリオキシエチレン付加物を含有することを
5 特徴とする外用剤組成物。

2. 脂肪酸ジアルキロールアミドの脂肪酸部分がヤシ油脂肪酸、
パーム核油脂肪酸、ステアリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、リノ
ール酸若しくはイソステアリン酸であり、アルキロールアミド部分
10 が、ジエタノールアミン又はジイソプロパノールアミンである請求
項第1項記載の外用剤組成物。

3. 更に親水性高分子および多価アルコールの少なくとも1種以
上を含有する請求項第1項又は第2項記載の外用剤組成物。
15

4. 液剤、クリーム剤または軟膏剤である請求項第1項ないし第
3項のいずれかの項に記載の外用剤組成物。

5. 請求項第1項ないし第3項のいずれかの項に記載の外用剤組
20 成物を支持基体上に展延せしめてなるバップ剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/195, A61K47/16, A61K47/30, A61K47/10, A61K9/08, A61K9/06, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/195, A61K47/16, A61K47/30, A61K47/10, A61K9/08, A61K9/06, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 62-228027, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), October 6, 1987 (06. 10. 87), Claim, lines 9 to 20, lower left column, page 3, line 16, lower left column, page 5 to line 19, upper left column, page 6, lines 3 to 5, lower left column, page 6 (Family: none)	1 - 5
X	JP, 62-153227, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), July 8, 1987 (08. 07. 87), Claim, line 16, lower left column to line 10, lower right column, page 3, line 16, lower left column to line 16, lower right column, page 5 (Family: none)	1 - 5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
October 5, 1995 (05. 10. 95)

Date of mailing of the international search report
October 31, 1995 (31. 10. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A 61K 31/195, A 61K 47/16, A 61K 47/30,
A 61K 47/10, A 61K 9/08, A 61K 9/06,
A 61K 9/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A 61K 31/195, A 61K 47/16, A 61K 47/30,
A 61K 47/10, A 61K 9/08, A 61K 9/06,
A 61K 9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 62-228027, A (積水化学工業株式会社), 6. 10月. 1987 (06. 10. 87), 特許請求の範囲, 第3頁左下欄第9-20行, 第5頁左下欄 第16行-第6頁左上欄第19行, 第6頁左下欄第3-5行 (ファミリーなし)	1-5
X	JP, 62-153227, A (積水化学工業株式会社), 8. 7月. 1987 (08. 07. 87), 特許請求の範囲, 第3頁左下欄第16行-同頁右下欄第10	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 10. 95

国際調査報告の発送日

31.10.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

4 C 9 5 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>行, 第 5 頁左下欄第 1 6 行一同頁右下欄第 1 6 行 (ファミリーなし)</p>	